

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 森 山 雄 介

横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学教室

審査員

| | | |
|-----|------------------|---------|
| 主 査 | 横浜市立大学大学院医学研究科教授 | 青 木 一 郎 |
| 副 査 | 横浜市立大学大学院医学研究科教授 | 宮 城 悦 子 |
| 副 査 | 横浜市立大学大学院医学研究科教授 | 田 村 智 彦 |

博士の学位論文審査結果の要旨

Monocyte nadir is a possible indicator for neutrophil nadir during lung cancer chemotherapy.

(肺癌の化学療法中に出現する末梢血の単球数の底値が好中球数の底値の指標となりうる可能性について)

本論文の内容の要旨は以下の通りである。本研究では化学療法を投与された肺癌患者の末梢血の単球と好中球の底値(nadir)の時期及び値を後方視的に検証した。結論として全ての症例において好中球の nadir が単球の nadir より先に出現した症例は無く、大部分の症例が単球の nadir が好中球の nadir よりも先に出現したことを示した。また nadir 時の単球数が nadir 時の好中球数と中等度の相関を認めることを示した。結論として肺癌の化学療法において、先行する単球の nadir を観察することは好中球の nadir の出現日、骨髄抑制の程度を知るために極めて有用な情報となると述べた。

審査にあたり以上のような論文内容の説明が行われた後、以下のような質疑応答が行われた。

まず宮城悦子副査より以下の質問がなされた。

- (1) 血算が目視ではなく機械での測定であると、単球の値が幼弱な好中球などを測定するため正確ではないのではないか。
- (2) 4日目以降にステロイド投与された患者を除外項目としているが、制吐目的でステロイドを投与されている患者は多いため大部分が除外されたのではないか。
- (3) 追加研究として G-CSF を投与した症例を重度の好中球減少の症例として検討しているが、小細胞肺癌の症例は好中球減少の予防目的として G-CSF を投与された症例があるのならば除外した方が良いのではないか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- (1) 今回後方視的試験で横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センターの2病院とも COULTER LH750 で血算を測定している。機械での白血球5分類の算出方法はレーザーを用いて細胞の大きさ・顆粒情報・細胞内部情報を基に分画している。好中球の過分葉や好中球のペルゲル様の核異常などで細胞形態が単球と類似した細胞は単球として分画される可能性がある。しかし機械は類似した細胞を確認した場合は目視での確認を促すメッセージを出す。さらに2病院の検査科では機械がこのメッセージを出した場合、あるいは結果で他の細胞が含まれることが疑われる場合は熟練した技師によって目視に切り替えている。臨床の間でも多くが機械での結果を参考にしていることから本研究の結果がある程度有用であると考えられる。

- (2) 本研究の観察対象レジメでは化学療法投与日のみにステロイドが制吐目的にて投与されている。そのため3日目までステロイドを投与した症例は除外しなかった。4日目以降にステロイドを投与した症例で除外された症例は全5例あったが、制吐目的でステロイド投与した症例は1例しかなかった。それ以外の除外された4例はリウマチなどの基礎疾患のため化学療法投与前よりステロイドの内服を継続していた症例であった。
- (3) 小細胞肺癌で G-CSF を投与された症例は全て好中球 $1000/\mu\text{L}$ 以下であることから、軽度の好中球減少の症例は含まれていない。また、nadir 時の単球数を用いて、好中球の nadir $<1000/\mu\text{L}$ を予測した時の ROC などは G-CSF を投与した症例 46 例に G-CSF を投与してない 75 例を加えた計 121 人の症例の検討であることから、小細胞肺癌で G-CSF を投与した症例を除外する必要はないと考えられる。

次に田村智彦副査より以下の質問がなされた。

- (1) 分子標的薬を使用した後の症例も加えて良いのか。
- (2) 分子標的薬を投与しながら、全身化学療法した症例も加えたのか。
- (3) 好中球の nadir になった時期を中心に今回検討されたが、好中球減少が続いた期間は追加で解析できないか。
- (4) 一般的に単球や好中球の値は個人によって差が大きいはずなので、単球の nadir を用いて好中球の nadir の重症度を予測することは問題ないのか。例えば単球の値が化学療法投与前から高値の人も単球の nadir 時の値で好中球の nadir の重症度を予測するのに用いられるのか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- (1) 分子標的薬は副作用として重度の骨髄抑制をきたす頻度が全身化学療法よりもはるかに低いいため、本研究に加えた。実際に加えた症例は本研究で 14 例、追加研究で 2 例、計 16 例あったが、全ての症例が分子標的薬による骨髄抑制の副作用にて投与を中止した症例は無いことから加える事は問題ないと考えられる。
- (2) 後方視的研究の期間中の肺癌のガイドラインでは 1 次化学療法を分子標的薬で加療した症例で、分子標的薬を継続したまま 2 次化学療法として全身化学療法を施行することは推奨されていない。また 1 次化学療法から同時に分子標的薬と全身化学療法を投与することも推奨されていない。そのため本研究で同時に分子標的薬と全身化学療法を投与した症例は除外症例を含めても認めなかった。
- (3) 本研究は後方視的研究であるため採血の期間は主治医に委ねられていた。そのため好中球減少が軽度であれば nadir の期間を確認する前に退院した症例もある。また追加研究で G-CSF 投与した症例でも、G-CSF 投与後の採血時期は一定されていなかった。そのため nadir の期間を確認することは本研究では症例ごとによる採血期間の違いが大きいため正確性に欠けると判断された。
- (4) G-CSF を投与しなかった群の化学療法投与前の好中球数は $5560 \pm 208 /\mu\text{L}$ 、単球数は

556 ± 46/μL であった。一方で G-CSF を投与した群の化学療法投与前の好中球数は 4340 ± 404/μL, 単球数は 551 ± 163/μL であった。以上から G-CSF を投与してなかった群と投与した群の化学療法投与前の好中球数及び単球数に差がなかった。実際に G-CSF を投与した症例は全て単球数の nadir は 100/μL 以下であった。この結果からも化学療法投与前に単球の数値が高い症例も好中球減少の重症度の予測に使用できると考えられた。

最後に青木一郎主査より以下の質問がなされた。

- (1) 好中球や単球の絶対数で結果を求めているが、化学療法を投与してからの減少率、変化率でみるとどうなるか。
- (2) 単球の nadir の値を確認する前に重度の好中球減少を予測できないか。例えば、急激に好中球が下がった場合等では重度の好中球減少は予測できないか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- (1) 本研究は後方視的研究であるため採血の期間は主治医に委ねられていた。そのため化学療法投与日から何日目に最初に採血をするかは症例によってかなりの違いがあった。2日目、3日目で採血する症例もあれば、7日目に採血する症例も存在した。そのため本研究では化学療法を投与してからの減少率及び変化率を検討することは、症例ごとによる採血期間の違いが大きいため正確性に欠けると判断された。
- (2) 化学療法を投与した3日目までは一部制吐剤に使われたステロイドの影響にて、好中球数が上昇した症例があった。これらの症例でもその後重度の好中球減少を認めた症例もあったことから、好中球の減少率のみでの予測は困難と考えられる。本研究でも様々な視点から他に好中球減少の重症度を予測することができるか検討したが、単球時の nadir 以外に好中球の nadir と相関を認める因子はなかった。

その他いくつかの質問がされたが、いずれに対しても適切な回答がされた。発表ならびに質疑応答の後、主査及び副査が議論した結果、本研究は抗癌剤治療において先行する単球の nadir を観察することは好中球の nadir の出現日、骨髓抑制の程度を知るために極めて有用な情報となる可能性を示した観点から高く評価できる内容であり、博士(医学)の学位に値するものと判定された。